

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ELZONRIS 1 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

1 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai satur 1 mg tagraksofuspa (tagraxofusp). Katrs flakons satur 1 mg tagraksofuspa.

Tagraksofusp ir difterijas toksīna un interleikīna3 (IL-3) hibrīdproteīns, kas iegūts no *Escherichia coli*, izmantojot rekombinantās DNS tehnoloģiju.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrs flakons satur 50 mg sorbīta (E420).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts).

Dzidrs, bezkrāsains šķidrums. Var saturēt dažas baltas vai caurspīdīgas daļiņas.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

ELZONTRIS ir paredzēts pieaugušo pacientu ar blastisko plazmacitoīdo dendrītisko šūnu audzēju pirmās izvēles ārstēšanai monoterapijā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

ELZONRIS jāievada ārsta, kuram ir pieredze pretvēža līdzekļu lietošanā, uzraudzībā. Jābūt pieejamam atbilstošam reanimācijas aprīkojumam.

Devas

Ieteicamā deva ir 12 µg/kg tagraksofuspa, ko ievada intravenozas infūzijas veidā 15 minūšu laikā vienu reizi dienā 21 dienas cikla 1.–5. dienā. Zāļu ievadīšanas periodu var pagarināt, ja zāļu lietošana ir atlikta, līdz cikla 10. dienai. Ārstēšana jāturpina līdz slimības progresēšanai vai līdz nepieņemamai toksicitātei (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pirmais ārstēšanas cikls

Pirmajā ciklā ELZONRIS jāievada slimnīcā. Pacienti ir jākontrolē, vai nerodas paaugstinātas jutības vai kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroma pazīmes un simptomi (skatīt 4.4. apakšpunktu) līdz pat 24 stundas pēc pēdējās infūzijas.

Turpmākie ārstēšanas cikli

ELZONRIS var ievadīt slimnīcā vai piemērotos ambulatorās aprūpes apstākļos, ja ir iespējams nodrošināt ārstēto pacientu ar hematoloģiskiem ļaundabīgajiem audzējiem intensīvu kontroli.

Premedikācija

Pacientiem aptuveni 60 minūtes pirms infūzijas sākuma jāsaņem premedikācija ar histamīna H1 antagonistu (piemēram, difenhidramīna hidrohlorīdu), histamīna H2 antagonistu, kortikosteroīdu (piemēram, 50 mg intravenoza metilprednizolona vai līdzvērtīgu zāļu) un paracetamolu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Devas pielāgošana

Pirms katras ELZONRIS devas sagatavošanas jākontrolē organisma vispārējā stāvokļa galvenie rādītāji un albumīna, transamināžu un kreatinīna līmenis. Ieteicamo devas pielāgošanu skatīt 1. tabulā un kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroma ārstēšanas vadlīnijas — 2. tabulā.

Zāļu ievadīšanas laikā bieži jākontrolē organisma vispārējā stāvokļa galvenie rādītāji.

1. tabula. Ieteicamā ELZONRIS devu shēmas pielāgošana

Rādītājs	Smaguma pakāpes kritēriji	Devas pielāgošana
Seruma albumīns	Seruma albumīns ir < 3,5 g/dl vai samazināts par $\geq 0,5$ g/dl, salīdzinot ar vērtību, kas izmērīta pirms pašreizējā cikla uzsākšanas	Skatīt kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroma ārstēšanas vadlīnijas (2. tabula)
Ķermeņa masa	Ķermeņa masa dienā pirms ārstēšanas uzsākšanas ir par $\geq 1,5$ kg lielāka, salīdzinot ar masu pirms ārstēšanas	Skatīt kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroma ārstēšanas vadlīnijas (2. tabula)
Aspartātaminotransferāze (ASAT) un alanīnaminotransferāze (ALAT)	ALAT vai ASAT par > 5 reizēm pārsniedz normas augšējo robežu	Pārtraukt ārstēšanu, līdz transamināzes līmenis $\leq 2,5$ reizes augstāks par normas augšējo robežu
Seruma kreatinīns	Seruma kreatinīns ir $> 1,8$ mg/dl (159 mikromoli/l) vai kreatinīna klīrenss ir < 60 ml/min	Pārtraukt ārstēšanu, līdz seruma kreatinīna līmenis samazinās līdz $\leq 1,8$ mg/dl (159 mikromoli/l) vai kreatinīna klīrenss ir ≥ 60 ml/min
Sistoliskais asinsspiediens	Sistoliskais asinsspiediens ir ≥ 160 mmHg vai ≤ 80 mmHg	Pārtraukt ārstēšanu, līdz sistoliskais asinsspiediens ir < 160 mmHg vai > 80 mmHg
Sirdsdarbības ātrums	Sirdsdarbības ātrums ir ≥ 130 sitieni/min vai ≤ 40 sitieni/min	Pārtraukt ārstēšanu, līdz sirdsdarbības ātrums ir < 130 sitieni/min vai > 40 sitieni/min
Ķermeņa temperatūra	Ķermeņa temperatūra ir ≥ 38 °C	Pārtraukt ārstēšanu, līdz ķermeņa temperatūra ir < 38 °C.
Paaugstinātas jutības reakcijas	Viegla vai vidēji smaga	Pārtraukt ārstēšanu, līdz izzūd jebkura viegla vai vidēji smaga paaugstinātas jutības reakcija. Atsākt ELZONRIS ievadīšanu ar tādu pašu infūzijas ātrumu

2. tabula. Kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroma ārstēšanas vadlīnijas

Parādīšanās laiks	Kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroma pazīme/simptoms	Ieteicamā rīcība	ELZONRIS devas pielāgošana
Pirms pirmās ELZONRIS devas 1. ciklā	Seruma albumīns ir $< 3,2$ g/dl	Ievadīt ELZONRIS, kad seruma albumīns ir $\geq 3,2$ g/dl	

Parādīšanās laiks	Kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroma pazīme/simptoms	Ieteicamā rīcība	ELZONRIS devas pielāgošana
ELZONRIS ievadīšanas laikā	Seruma albumīns ir < 3,5 g/dl	Ievadīt 25 g albumīna intravenozi ik pēc 12 stundām (vai biežāk, ja praktiski iespējams), līdz seruma albumīna līmenis ir $\geq 3,5$ g/dl UN tas nav samazinājies par $\geq 0,5$ g/dl, salīdzinot ar vērtību, kas izmērīta pirms zāļu lietošanas uzsākšanas pašreizējā ciklā	Pārtraukt zāļu ievadīšanu līdz attiecīgās kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroma pazīmes/simptoma izzušanai ¹
	Seruma albumīna līmenis ir samazinājies par $\geq 0,5$ g/dl, salīdzinot ar albumīna vērtību, kas izmērīta pirms ELZONRIS ievadīšanas uzsākšanas pašreizējā ciklā		
	Ķermeņa masa pirms zāļu ievadīšanas, kas palielinājusies par $\geq 1,5$ kg, salīdzinot ar iepriekšējās dienas ķermeņa masu pirms zāļu ievadīšanas	Ievadīt 25 g albumīna intravenozi (ik pēc 12 stundām vai biežāk, ja praktiski iespējams) un uzturēt šķidruma līdzsvaru atbilstoši klīniskajām indikācijām (piemēram, parasti ar intravenoziem šķidrumiem un vazopresoriem hipotensijas gadījumā un ar diurētiskajiem līdzekļiem normotensijas vai hipertensijas gadījumā), līdz ķermeņa masas palielināšanās ir apturēta (t. i., palielināšanās vairs nav lielāka par $\geq 1,5$ kg, salīdzinot ar iepriekšējās dienas masu pirms zāļu ievadīšanas)	
	Tūska, šķidruma pārslodze un/vai hipotensija	Ievadīt 25 g albumīna intravenozi (ik pēc 12 stundām vai biežāk, ja praktiski iespējams), līdz seruma albumīna līmenis ir $\geq 3,5$ g/dl. Ievadīt 1 mg/kg metilprednizolona (vai līdzvērtīgu zāļu) dienā, līdz izzūd kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroma pazīme/simptoms, vai atbilstoši klīniskajām indikācijām. Šķidruma līdzsvara un hipotensijas proaktīva uzturēšana/ārstēšana, kas var ietvert intravenozu šķidrumu un/vai diurētisko līdzekļu, vai citu asinsspiediena zāļu ievadīšanu, līdz izzūd kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroma pazīme/simptoms, vai atbilstoši klīniskajām indikācijām	

¹ Ja ELZONRIS lietošana ir pārtraukta:

- ELZONRIS ievadīšanu var atsākt tajā pašā ciklā, ja ir izzudušas visas kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroma pazīmes/simptomi un nebija nepieciešami pasākumi pacienta hemodinamiskās nestabilitātes ārstēšanai;
- ievadīšana jāpārtrauc atlikušajā ciklā, ja kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroma pazīmes/simptomi nav izzuduši vai bija nepieciešami pasākumi pacienta hemodinamiskās nestabilitātes ārstēšanai (piemēram, bija nepieciešama intravenozu šķidrumu un/vai vazopresoru ievadīšana hipotensijas ārstēšanai) (pat tad, ja pazīmes/simptomi ir izzuduši);
- ievadīšanu var atsākt tikai nākamajā ciklā, ja ir izzudušas visas kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroma pazīmes/simptomi un pacients ir hemodinamiski stabils.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Dati pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav pieejami (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Dati pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav pieejami (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

Pacienti, kuri ir vecāki par 65 gadiem, deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu). Kopumā drošums bija līdzīgs gados vecākiem pacientiem (≥ 65 gadus veci) un pacientiem līdz 65 gadu vecumam, kuri ārstēti ar ELZONRIS.

Pediātriskā populācija

ELZONRIS drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīti (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

ELZONRIS ir paredzēts intravenozai ievadīšanai.

Atšķaidītā ELZONRIS sagatavotā deva jāievada, izmantojot infūzijas šļirces sūkni, 15 minūšu laikā. Kopējais infūzijas laiks jākontrolē, izmantojot infūzijas šļirces sūkni, lai 15 minūšu laikā ievadītu visu devu un nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām.

ELZONRIS nedrīkst ievadīt ātras intravenozas vai bolus injekcijas veidā. Tās jāievada caur tām paredzēto intravenozo sistēmu, un nedrīkst sajaukt ar citām zālēm (skatīt 6.2. apakšpunktu).

Pirms infūzijas jāizveido un jāuztur piekļuve vēnai, izmantojot nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām.

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu un ievadīšanu skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroms

Ziņots par kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindromu, tajā skaitā dzīvībai bīstamiem un letāliem gadījumiem, kas lielākajā daļā gadījumi notika pirmajās piecās pirmā ārstēšanas cikla dienās. Visbiežākās kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroma pazīmes un simptomi ietvēra ķermeņa masas palielināšanos, hipoalbuminēmiju un hipotensiju. Ķermeņa masas palielināšanās, hipoalbuminēmijas, hipotensijas un sārmainās fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs sastopamība ir lielāka to pacientu vidū, kuriem bija kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroms, salīdzinot ar pacientiem, kuriem nebija kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroma. Diviem pacientiem ar blastisko plazmacitoīdo dendrītisko šūnu audzēju un vienam pacientam ar akūtu mieloīdo leukēmiju tika ziņots par nieru mazspēju un akūtu nieru bojājumu, ko izraisīja kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroms (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pirms terapijas uzsākšanas jāpārlicinās, ka pacientam ir pienācīga sirds funkcija un seruma albumīna līmenis ir $\geq 3,2$ g/dl. Ārstēšanas laikā regulāri jākontrolē albumīna līmenis serumā pirms katras devas lietošanas uzsākšanas vai biežāk atbilstoši klīniskajām indikācijām. Papildus jāvērtē, vai pacientiem ir citas kapilāru pastiprinātas caurlaidības pazīmes/simptomi, tajā skaitā ķermeņa masas palielināšanās,

tūska, ieskaitot plaušu tūsku, parādīšanās vai pasliktināšanās un hipotensija, ieskaitot hemodinamisko nestabilitāti (skatīt 2. tabulu).

Pacienti jāinformē par kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroma simptomu identificēšanu un to, kad nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība. Var būt nepieciešama papildu albumīna lietošana un devu lietošanas pārtraukšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Paaugstinātas jutības reakcijas

Lietojot ELZONRIS, ir ziņots par smagām paaugstinātas jutības reakcijām. Bieži ziņotās reakcijas ietver izsitumus (ģeneralizētus/makopapulozus), sēkšanu, niezi, angioedēmu, sejas pietūkumu un pietvīkumu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ārstēšanas laikā pacienti ir jākontrolē, vai nerodas paaugstinātas jutības reakcijas. Atkarībā no simptomu smaguma pakāpes un nepieciešamās iejaukšanās ārstēšana uz laiku ir jāpārtrauc un jāatsāk pēc simptomu izzušanas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Hematoloģiskās novirzes

Pacientiem, kuri ārstēti ar ELZONRIS monoterapijā, ir ziņots par trombocitopēniju un neitropēniju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Par lielāko daļu notikumu ziņots ārstēšanas 1. un 2. ciklā, tie nebija devu ierobežojoši un neatkārtojās turpmākajos ciklos. Pacienti regulāri jākontrolē un jāārstē atbilstoši standarta praksei un klīniskajām indikācijām.

Audzēja līzes sindroms

Tā kā ELZONRIS ir raksturīga ātra pretaudzēju iedarbība, tās var izraisīt audzēja līzes sindromu, kas var būt letāls (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Audzēja līzes sindromu jādiagnosticē, pamatojoties uz klīniskajām pazīmēm un simptomiem, tajā skaitā akūtu nieru mazspēju, hiperkaliēmiju, hipokalcēmiju, hiperurikēmiju vai hiperfosfatēmiju, ko izraisa audzēja līze. Pacienti, kuriem ir augsts audzēja līzes sindroma risks, ko izraisa augsta audzēja slodze, jāārstē atbilstoši klīniskajām indikācijām, tajā skaitā jākorrigē elektrolītu līdzsvara novirzes, jākontrolē nieru darbība un šķidruma līdzsvars un jānozīmē atbalstoša aprūpe.

Hepatotoksicitāte

Ārstēšana ar ELZONRIS ir saistīta ar aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanos (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientam, kurš tika ārstēts ar lielāko ELZONRIS devu (16 µg/kg), ir ziņots par akūtu aknu mazspēju un aknu encefalopātiju. Ārstēšanas laikā regulāri jākontrolē ALAT un ASAT līmenis pirms katras devas lietošanas uzsākšanas. Ja transamināžu līmenis vairāk nekā 5 reizes pārsniedz normas augšējo robežu, ārstēšana uz laiku ir jāpārtrauc un jāatsāk, kad transamināžu līmenis ir ≤ 2,5 reizes augstāks par normas augšējo robežu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Asinsvadu pinuma (*plexus chorioideus*) bojājumi

Neklīniskajos pētījumos tika atklāts asinsvadu pinuma pleksīts (skatīt 5.3. apakšpunktu). Ja klīniskie simptomi vai pazīmes liecina par centrālās nervu sistēmas (CNS) bojājumu, lai gan klīniskajos pētījumos tie nav novēroti, ieteicama pilna klīniska izmeklēšana un neiroloģiska attēlveidošana, ietverot fundoskopiju un galvas smadzeņu magnētiskās rezonanses attēlveidošanu.

Blastiskais plazmacitoīdais dendrītisko šūnu audzējs ar CNS iesaisti

Nav zināms, vai tagraksofusps šķērso hematoencefālisko barjeru. CNS slimības gadījumā jāapsver citas ārstēšanas iespējas.

Sievietes reproduktīvajā vecumā/kontracepcija

Sievietēm reproduktīvajā vecumā 7 dienu laikā pirms terapijas uzsākšanas jāiegūst negatīvs grūtniecības testa rezultāts. Pirms pirmās devas lietošanas un vismaz vienu nedēļu pēc pēdējās devas jāizmanto efektīva kontracepcijas metode.

Iedzimta fruktozes nepanesība

Pacientiem ar iedzimtu fruktozes nepanesību nedrīkst nozīmēt šīs zāles, ja vien tas nav absolūti nepieciešams.

Pirms šo zāļu ievadīšanas jāsavāc detalizēti pacienta anamnēzes dati attiecībā uz iedzimtas fruktozes nepanesības simptomiem.

Jūtība pret nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā ml, - būtībā tās ir „nātriju nesaturošas“.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvajā vecumā/kontracepcija

Sievietēm reproduktīvajā vecumā 7 dienu laikā pirms terapijas uzsākšanas jāiegūst negatīvs grūtniecības testa rezultāts. Pirms pirmās devas lietošanas un vismaz vienu nedēļu pēc pēdējās devas jāizmanto efektīva kontracepcijas metode.

Grūtniecība

Dati par ELZONRIS lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami.

Reproduktīvās sistēmas pētījumi ar dzīvniekiem, kuri saņēma tagraksofusu, nav veikti (skatīt 5.3 apakšpunktu).

ELZONRIS nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien sievietes klīniskā stāvokļa dēļ nav nepieciešama ārstēšana ar tagraksofusu.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai tagraksofuss/metabolīti izdalās cilvēka pienā.

Nevar izslēgt risku ar krūti barotiem jaundzimušajiem/zīdaiņiem.

Ārstēšanas ar ELZONRIS laikā un vismaz vienu nedēļu pēc pēdējās devas bērna barošana ar krūti ir jāpārtrauc.

Fertilitāte

Fertilitātes pētījumi ar tagraksofusu nav veikti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Dati par tagraksofusa ietekmi uz fertilitāti nav pieejami.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

ELZONRIS neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Nopietnākā nevēlamā blakusparādība, kas var rasties ārstēšanas ar ELZONRIS laikā, ir kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroms (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu), par ko ziņoja 18% pacientu ar laika mediānu līdz kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroma sākumam 6 dienas.

Nevēlamās blakusparādības, kas radās $\geq 20\%$ ar ELZONRIS ārstēto pacientu, bija hipoalbuminēmija, paaugstināts transamināžu līmenis, trombocitopēnija, slikta dūša, nogurums un paaugstināta ķermeņa temperatūra.

Atbilstoši vispārējiem blakusparādību terminoloģijas kritērijiem (*Common Terminology Criteria for Adverse Events — CTCAE*) 3. un augstākas pakāpes nevēlamās blakusparādības, kas radās $> 5\%$ pacientu, bija paaugstināts transamināžu līmenis, trombocitopēnija un anēmija.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamo blakusparādību biežums norādīts atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai un vēlamā termina līmenim. Nevēlamo blakusparādību rašanās biežums ir definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$) un retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$).

Šajā apakšpunktā aprakstītās nevēlamās blakusparādības tika identificētas klīniskajos pētījumos, kuros piedalījās pacienti ar hematoloģiskiem ļaundabīgajiem audzējiem (N=176), tajā skaitā 89 pacienti ar blastisko plazmacitoīdo dendrītisko šūnu audzēju. Šajos pētījumos ELZONRIS lietoja monoterapijā 7 µg/kg (12/176, 7%), 9 µg/kg (9/176, 5%) un 12 µg/kg (155/176, 88%) devās. Nevēlamo blakusparādību biežums un smaguma pakāpe pacientiem ar blastisko plazmacitoīdo dendrītisko šūnu audzēju bija līdzīgi kā visā pētītajā populācijā.

3. tabula. Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Visu CTCAE pakāpju biežums	CTCAE 3. un augstākas pakāpes biežums
Infekcijas un infestācijas	Bieži Celulīts Retāk Pneimonija Urīnceļu infekcija Gingivīts	Nav
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži Trombocitopēnija Anēmija Bieži Febrila neitropēnija Neitropēnija Leikopēnija Leikocitoze Limfopēnija	Ļoti bieži Trombocitopēnija Bieži Febrila neitropēnija Anēmija Neitropēnija Leikopēnija Limfopēnija Retāk Leikocitoze
Imūnās sistēmas traucējumi	Bieži Citokīnu atbrīvošanās sindroms	Retāk Citokīnu atbrīvošanās sindroms
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži Hipoalbuminēmija Bieži Samazināta ēstgriba Audzēja līzes sindroms Hiperglikēmija Hiperurikēmija Hipokalcēmija Hipomagnēmija Hiponatriēmija Hipokaliēmija Hiperkaliēmija Hiperfosfatēmija Retāk Hipofosfatēmija Laktātacidoze Acidoze	Bieži Audzēja līzes sindroms Hiperglikēmija Hipoalbuminēmija Hiponatriēmija Retāk Hiperurikēmija Hipokalcēmija Hipokaliēmija Laktātacidoze Acidoze
Psihiskie traucējumi	Bieži Apjukuma stāvoklis Retāk Trauksme Depresija Bezmiegs Psihiskā stāvokļa izmaiņas	Nav

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Visu CTCAE pakāpju biežums	CTCAE 3. un augstākas pakāpes biežums
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži Sinkope Galvassāpes Reibonis Retāk Encefalopātija Metaboliskā encefalopātija Cerebrovaskulāri traucējumi Sejas paralīze Disgeizija Multiplās sklerozes recidīvs Miegainība Parestēzija Parosmija Perifēra motora neiropātija Perifēra sensora neiropātija	Bieži Sinkope Retāk Cerebrovaskulāri traucējumi Metaboliskā encefalopātija
Acu bojājumi	Bieži Neskaidra redze Retāk Asiņošana konjunktīvā Acs hiperēmija Stiklveida ķermeņa apduļķošanās	Nav
Sirds funkcijas traucējumi	Bieži Izsvīdums perikardā Tahikardija Sinusa tahikardija Retāk Kambaru fibrilācija Supraventrikulāras ekstrasistoles Priekškambaru fibrilācija Bradikardija Miokarda infarkts	Retāk Kambaru fibrilācija Izsvīdums perikardā Sinusa tahikardija Miokarda infarkts
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži Kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroms Hipotensija ^a Bieži Pietvīkums Retāk Hipertensija Hematoma	Bieži Kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroms Hipotensija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidēnes slimības	Bieži Hipoksija Plaušu tūska Aizdusa Deguna asiņošana Izsvīdums pleirā Klepus Retāk Elpošanas mazspēja Sēkšana Orofaringeālas sāpes Tahipnoja	Bieži Hipoksija Plaušu tūska Retāk Elpošanas mazspēja Aizdusa
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži Slikta dūša Vemšana Bieži Disfāģija Caureja Stomatīts	Retāk Slikta dūša

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Visu CTCAE pakāpju biežums	CTCAE 3. un augstākas pakāpes biežums
	Dispepsija Sausa mute Aizcietējums Retāk Vēdera uzpūšanās Sāpes vēderā Smaganu asiņošana Pūšļu veidošanās uz mēles Hematoma mēlē	
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Bieži Hiperbilirubinēmija	Nav
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži Nieze Izsitumi ^b Pārmērīga svīšana Petēhijas Retāk Angioedēma Sejas pietūkums Palmāri-plantāras eritrodizestēzijas sindroms Nātrene Alopēcija Ādas sāpes Stāzes dermatīts Auksti sviedri Sausa āda	Retāk Angioedēma Izsitumi
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Bieži Muguras sāpes Kaulu sāpes Mialģija Locītavu sāpes Sāpes ekstremitātē Muskuļu vājums Retāk Muskuļu-skeleta sāpes Kokcidīnija Muskuļu spazmas Rabdomiolīze	Retāk Muguras sāpes Locītavu sāpes Rabdomiolīze
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Bieži Akūts nieru bojājums Retāk Nieru mazspēja Urīna aizture Sāpes urīnceļos Polakiūrija Proteinūrija	Retāk Akūts nieru bojājums
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Ļoti bieži Paaugstināta ķermeņa temperatūra Drebuļi Nogurums ^c Perifēra tūska ^d Bieži Gripai līdzīga slimība Sāpes krūtīs Sāpes Savārgums Retāk Zāļu nepanesība	Bieži Nogurums Retāk Pireksija Drebuļi Perifēra tūska Zāļu nepanesība

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Visu CTCAE pakāpju biežums	CTCAE 3. un augstākas pakāpes biežums
	Hipotermija Sistēmiskas iekaisuma reakcijas sindroms	
Izmeklējumi	Ļoti bieži Transamināžu līmeņa paaugstināšanās ^c Ķermeņa masa palielināšanās Bieži Pagarināts QT intervāls elektrokardiogrammā Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs Paaugstināts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs Paaugstināts kreatīna fosfokināzes līmenis asinīs Pagarināts aktivētā parciālā tromboplastīna laiks Paaugstināts starptautiskais standartizētais koeficients (INR) Retāk Pazemināts fibrinogēna līmenis asinīs Pozitīvs bakterioloģiskās analīzes rezultāts Ķermeņa masas samazināšanās	Ļoti bieži Transamināžu līmeņa paaugstināšanās Retāk Pagarināts QT intervāls elektrokardiogrammā Paaugstināts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs Pozitīvs bakterioloģiskās analīzes rezultāts
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Bieži Ar infūziju saistīta reakcija Kontūzija	Retāk Ar infūziju saistīta reakcija

^a Ietver hipotensiju procedūras laikā, ortostatisku hipotensiju.

^b Ietver pulstulozus izsitumus, makopapulozus izsitumus, eritematozus izsitumus, ģeneralizētus izsitumus, makulozus izsitumus.

^c Ietver astēniju, letarģiju.

^d Ietver ģeneralizētu tūsku, tūsku, perifēru pietūkumu, šķidruma aizturi, šķidruma pārslodzi, periorbitālu tūsku, hipervolēmiju.

^e Ietver paaugstinātu ALAT/ASAT līmeni, paaugstinātus aknu darbības analīžu rādītājus, aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanos.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroms

Par kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindromu tika ziņots 18% (32/176) gadījumu — 12% (21/176) bija 2. pakāpes, 3% (6/176) bija 3. pakāpes un 1% (2/176) bija 4. pakāpes blakusparādība. Letāls iznākums bija 1,7% (3/176) gadījumu. No 25 pacientiem, kuri atsāka ārstēšanu pēc kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroma rašanās, tikai 1 pacientam atkārtojās kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroms. Laika mediāna līdz kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroma sākumam bija īsa (6 dienas); visiem pacientiem, izņemot 2, kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroms pirmoreiz radās 1. ciklā. Kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroms nevienam pacientam pirmo reizi neradās 2. ciklā. Kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroma rašanās kopējā sastopamība pacientiem ar blastisko plazmacitoīdo dendrītisko šūnu audzēju bija (20%, 18/89), tajā skaitā 12% (11/89) bija 2. pakāpes, 2% (2/89) bija 3. pakāpes, 2% (2/89) bija 4. pakāpes blakusparādība, un letāls iznākums bija 3 gadījumos (3%). Pacientiem pirms ELZONRIS ievadīšanas jābūt pienācīgai sirds funkcijai (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Hepatotoksicitāte

Par ALAT un ASAT līmeņu paaugstināšanos kā par nevēlamajām blakusparādībām tika ziņots attiecīgi 47% (83/176) un 46% (81/176) pacientu, kuri tika ārstēti ar ELZONRIS monoterapiju. Par

3. un augstākas pakāpes ALAT un ASAT līmeņu paaugstināšanos tika ziņots attiecīgi 23% (40/176) un 23% (40/176). 1. ciklā aknu enzīmu līmenis paaugstinājās vairumam pacientu, un pēc devu lietošanas pārtraukšanas tas atgriezās iepriekšējā stāvoklī (skatīt 4.4. apakšpunktu). Līdzīgu rašanās laiku un sastopamību novēroja pacientiem ar blastisko plazmacitoīdo dendrītisko šūnu audzēju — 51% (45/89) pacientu bija nevēlamās blakusparādības ALAT un ASAT līmeņu paaugstināšanās veidā, un attiecīgi 28% (25/89) un 29% (26/89) bija ≥ 3 . pakāpes ALAT un ASAT līmeņa paaugstināšanās. Divi pacienti ar blastisko plazmacitoīdo dendrītisko šūnu audzēju atbilda laboratorijas kritērijiem attiecībā uz Haja likumu (*Hy's Law*); abos gadījumos laboratorisko rādītāju novirzes tika novērotas 1. ciklā.

Hematoloģiskās novirzes

Par trombocitopēniju tika ziņots 30% (53/176) pacientu, kuri bija ārstēti ar ELZONRIS monoterapiju, un 35% (31/89) pacientu ar blastisko plazmacitoīdo dendrītisko šūnu audzēju. Par 3. un augstākas pakāpes trombocitopēniju tika ziņots 23% (40/176) pacientu, kuri bija ārstēti ar ELZONRIS monoterapiju, un 26% (23/89) pacientu ar blastisko plazmacitoīdo dendrītisko šūnu audzēju. Par lielāko daļu trombocitopēnijas gadījumu tika ziņots ārstēšanas 1. un 2. ciklā. Par neitropēniju tika ziņots 9% (15/176) pacientu, kuri bija ārstēti ar ELZONRIS monoterapiju, un 11% (10/89) pacientu ar blastisko plazmacitoīdo dendrītisko šūnu audzēju; par 3. un augstākas pakāpes neitropēniju tika ziņots attiecīgi 6% (11/176) un 8% (7/89) pacientu.

Paaugstināta jutība

Par reakcijām, kas norādīja uz paaugstinātu jutību, tika ziņots 19% (33/176) pacientu, kuri bija ārstēti ar ELZONRIS monoterapiju, un 17% (15/89) pacientu ar blastisko plazmacitoīdo dendrītisko šūnu audzēju; par 3. un augstākas pakāpes neitropēniju tika ziņots attiecīgi 3% (6/176) un 4% (4/89) pacientu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Imūngenitāte

Imūnā atbildes reakcija tika izvērtēta, izmeklējot saistīšanās serumā reaktivitāti pret tagraksofusu (antivielas pret zālēm) un neitralizējošās anti-IL-3, inhibējot funkcionālo aktivitāti. Imūnā atbildes reakcija tika izvērtēta, izmantojot divas imūnanalīzes. Pirmajā analīzē tika atklāta reaktivitāte pret tagraksofusu (antivielas pret zālēm), un otrajā analīzē tika atklāta reaktivitāte pret tagraksofusa interleikīna-3 (IL3) daļu. Divas šūnu analīzes tika izmantotas, lai izmeklētu neitralizējošo antivielu klātbūtni, inhibējot šūnu funkcionālo aktivitāti.

No 190 pacientiem, kuri četros klīniskajos pētījumos tika ārstēti ar ELZONRIS:

- 94% (176/187) pacientu, kuriem bija novērtējama iepriekš esošu antivielu pret zālēm klātbūtne sākotnējā stāvoklī pirms ārstēšanas, tika apstiprināta pozitīva analīze, un 27% tika apstiprināta neitralizējošo antivielu klātbūtne. Augstā antivielu pret zālēm izplatība sākotnējā stāvoklī bija sagaidāma pretidiferijas imunizācijas dēļ;
- 100% (N=170) pacientu, kuriem bija novērtējamas terapijas laikā radušās anti-IL-3 antivielas pret zālēm, bija pozitīvi analīžu rezultāti, un vairumam pacientu līdz ELZONRIS lietošanas 2. cikla beigām paaugstinājās anti-IL-3 antivielu pret zālēm titrs;
- 92% (155/169) pacientu ar pozitīvu anti-IL-3 antivielu pret zālēm atradi, kuriem bija novērtējama neitralizējošo antivielu klātbūtne pēc ārstēšanas, bija pozitīva neitralizējošo antivielu atrade;
- 75% (129/171) pacientu, kuriem bija novērtējamas terapijas laikā radušās anti-IL-3 antivielas, bija pozitīvi analīžu rezultāti, un vairumam pacientu līdz ELZONRIS lietošanas 3. cikla beigām bija pozitīvi analīžu rezultāti;
- 74% (93/126) pacientu, kuriem bija pozitīvs anti-IL-3 antivielu tests un kuriem bija novērtējama neitralizējošo antivielu klātbūtne, bija pozitīva neitralizējošo antivielu atrade.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par

jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Lietojot ELZONRIS, nav ziņots par pārdozēšanas gadījumiem. Pārdozēšanas gadījumā pacienti rūpīgi jākontrolē, vai nerodas nevēlamo blakusparādību pazīmes vai simptomi un nekavējoties jānodrošina atbilstoša simptomātiska ārstēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, citi pretaudzēju līdzekļi
ATĶ kods: L01XX67

Darbības mehānisms

Tagraksofusps ir pret CD123 vērsts citotoksīns, ko veido rekombinants cilvēka interleikīns-3 (IL-3) un nepilnīga difterijas toksīna (DT) hibrīdproteīns, kas mērķēts pret CD123 ekspresējošām šūnām. Tagraksofusps neatgriezeniski inhibē mērķa šūnu proteīnu sintēzi, inaktivējot elongācijas faktoru 2 (EF2), izraisot apoptozi (šūnu nāvi).

Klīniskā efektivitāte un drošums

Pētījums STML-401-0114 bija vairāku posmu (devas palielināšana 1. posmā, kohortas paplašināšana 2. posmā, apstiprinājuma 3. posmā, nepārtraukta piekļuve 4. posmā), nerandomizēts, atklāts, daudzcentru ELZONRIS pētījums. ELZONRIS tika ievadīts 65 iepriekš neārstētiem un 19 iepriekš ārstētiem pieaugušajiem pacientiem ar blastisko plazmacitoīdo dendrītisko šūnu audzēju atbilstoši PVO klasifikācijai, kuri saņēma 12 µg/kg devu vairāku 21 dienas ciklu 1.–5. dienā (4. tabula). Pacienti, kuriem bija zināma aktīva leikoze CNS vai aizdomas par to, netika iekļauti pētījumā. Primārais mērķa kritērijs bija pilnīgas atbildes reakcijas (*CR* — *complete response*; pilnīga slimības izzušana) rādītājs/klīniska pilnīga atbildes reakcija (*CRc* — *clinical complete response*; *CR* ar atlikušo ādas patoloģiju, kas nenorāda uz aktīvu slimību). Visiem 65 iepriekš neārstētajiem pacientiem ELZONRIS nodrošināja *CR/CRc* rādītāju 56,9% (95% TI: 44,0; 69,2), tas ietvēra 13 pacientus apstiprinājuma efektivitātes kohortā, kurā *CR/CRc* rādītājs bija 53,8% (95% TI: 25,1; 80,8) (5. tabula).

Pacientu sākotnējā stāvokļa rādītāji ir norādīti 4. tabulā un galvenie efektivitātes rādītāji — 5. tabulā.

4. tabula. Pacientu ar iepriekš neārstētu blastisko plazmacitoīdo dendrītisko šūnu audzēju, kuri tika ārstēti ar 12 µg/kg ELZONRIS, sākotnējā stāvokļa demogrāfiskie dati

Rādītājs	Iepriekš neārstēts blastisko plazmacitoīdo dendrītisko šūnu audzējs N=65
Dzimums, N (%)	
Vīrietis	52 (80)
Sieviete	13 (20)
Rase, N (%)	
Baltā	57 (88)
Cita	8 (12)
Vecums (gadi)	
Mediāna	68

Minimālais, maksimālais	22, 84
ECOG, N (%)	
0	31 (48)
1	31 (48)
2	2 (3)
Blastisko plazmacitoīdo dendrītisko šūnu audzējs sākotnējā stāvoklī, N (%)	
Āda	60 (92)
Kaulu smadzenes	32 (49)
Perifērās asinis	17 (26)
Limfmezgli	33 (51)
Iekšējie orgāni	10 (15)

5. tabula. Pacientu ar iepriekš neārstētu blastisko plazmacitoīdo dendrītisko šūnu audzēju, kuri tika ārstēti ar 12 µg/kg ELZONRIS, efektivitātes rādītāji

Rādītājs	Apstiprinājuma kohorta N=13	Iepriekš neārstēts blastisko plazmacitoīdo dendrītisko šūnu audzējs N=65
Atbildes reakcijas rādītājs		
CR/CRc* rādītājs, N (%)	7 (54)	37 (57)
(95% TI)	(25,1; 80,8)	(44,0; 62,9)
CR/CRc ilgums (mēneši)**		
Mediāna	NE	7,3
Minimālais, maksimālais	4,7; 28,5	0,7; 49,1
Kopējais atbildes reakcijas rādītājs, N (%)	10 (77)	49 (75)
(95% TI)	(46,2; 95,0)	(63,1; 85,2)
Pāreja uz cilmes šūnu transplantāciju		
Rādītājs, N (%)	6 (46)	21 (32)
(95% TI)	(19,2; 74,9)	(21,2; 45,1)
Kopējā dzīvildze		
Mediāna	18,9 (5,2; NE)	12,3 (9,3; 35,9)
Minimālā, maksimālā	0,2; 28,9	0,2; 49,7
12 mēnešu dzīvildze, % (95% CI)	53,8 (24,8; 76,0)	52,2 (38,5; 64,2)
18 mēnešu dzīvildze, % (95% CI)	53,8 (24,8; 76,0)	48,2 (34,6; 60,5)
24 mēnešu dzīvildze, % (95% CI)	46,2 (19,2; 69,6)	40,9 (27,5; 53,9)

* CRc ir definēta kā pilnīga atbildes reakcija ar atlikušo ādas patoloģiju, kas nenorāda uz aktīvu slimību.

** CR/CRc ilgums ietver pacientus, kuri pārgāja uz cilmes šūnu transplantāciju.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu ar ELZONRIS rezultātus visās pediatriskās populācijas apakšgrupās par blastisko plazmacitoīdo dendrītisko šūnu audzēja ārstēšanu (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Šīs zāles ir reģistrētas „izņēmuma kārtā”. Tas nozīmē, ka sakarā ar šīs slimības retumu nav bijis iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Tagraksofusa farmakokinētika ir izvērtēta 43 pacientiem ar blastisko plazmacitoīdo dendrītisko šūnu audzēju. Vairumam pacientu (n=38) bija iepriekš esošas antivielas pret difterijas toksīna (DT) komponentu iepriekš veiktas vakcinācijas dēļ. Iepriekš esošas antivielas pret zālēm izraisīja augstāku

klīrensu un zemākas tagraksofuspa koncentrācijas. Ārstēšanas laikā visiem pacientiem attīstījās augsti antivielu pret zālēm titri un ievērojami pazeminājās brīvā tagraksofuspa līmenis (skatīt tālāk). Visu datu, kas attiecas uz tālāk sniegto informāciju, pamatojas uz brīvā tagraksofuspa koncentrāciju pacientiem ar blastisko plazmacitoīdo dendrītisko šūnu audzēju, kuriem pirmajā ārstēšanas ciklā nebija iepriekš esošas antivielas pret zālēm (n=5). Pacientiem ar blastisko plazmacitoīdo dendrītu šūnu audzēju un iepriekš esošām antivielām pret zālēm ir iekļauta aprakstoša informācija (n=38).

Izkliede

Pēc ELZONRIS 12 µg/kg ievadīšanas 15 minūtes ilgas infūzijas veidā pacientiem ar blastisko plazmacitoīdo dendrītisko šūnu audzēju un bez iepriekš esošām antivielām pret zālēm (N=5) brīvā tagraksofuspa vidējais (SN) nesaistītais laukums zem zāļu koncentrācijas plazmā un laika līknes ($AUC_{\text{nesaistītais}}$) pirmā ārstēšanas cikla 1. dienā (C1D1) bija 230 (123) h*µg/l un maksimālā nesaistītā koncentrācija plazmā ($C_{\text{maks.}}$) bija 162 (58,1) µg/l.

Vidējais (SN) brīvā tagraksofuspa izkļiedes tilpums C1D1 bija 5,1 (1,9) l četriem pacientiem ar blastisko plazmacitoīdo dendrītisko šūnu audzēju bez iepriekš esošām antivielām pret zālēm.

Eliminācija

Gaidāms, ka tagraksofusps proteolīzes ceļā noārdīsies peptīdos un to veidojošajās aminoskābēs, un šajā procesā neiesaistīsies CYP vai transportolbaltumvielas.

Vidējais (SN) brīvā tagraksofuspa klīrenss C1D1 bija 7,1 (7,2) l/h 4 pacientiem ar blastisko plazmacitoīdo dendrītisko šūnu audzēju bez iepriekš esošām antivielām pret zālēm, un tagraksofuspa vidējais (SN) eliminācijas pusperiods bija 0,7 (0,3) stundas.

Antivielu pret zālēm veidošanās, kas ietekmē farmakokinētiku

Pacientiem ar iepriekš esošām antivielām pret zālēm bija zemāka nesaistītā tagraksofuspa koncentrācija plazmā (AUC un $C_{\text{maks.}}$) C1D1 nekā pacientiem bez iepriekš esošām antivielām pret zālēm. Sakarā ar bioanalītiskās metodes ierobežojumiem antivielu pret zālēm klātbūtnē kvantitatīvos farmakokinētiskās rādītājus šiem pacientiem nevar noteikt.

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā attiecība

3. cikla laikā ievāktie dati uzrādīja paaugstinātus antivielu pret zālēm titrus un ievērojami pazeminātu brīvā tagraksofuspa koncentrāciju. Tomēr, neskatoties uz samazināto iedarbību, klīniskā efektivitāte tika pierādīta pēc 1. cikla. Sakarā ar bioanalītiskās metodes ierobežojumiem brīvā tagraksofuspa koncentrācijas kā atbildes reakcijas prognozējošā faktora izmantošana ir ierobežota.

Farmakokinētika īpašās pacientu grupās

Sakarā ar bioanalītiskās metodes ierobežojumiem tagraksofuspa farmakokinētika pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem un ķermeņa masas, vecuma un dzimuma ietekme tiek uzskatīta par nezināmām.

Pediātriskā populācija

Tagraksofuspa farmakokinētika nav pētīta pacientiem pediātriskajā populācijā.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Pētījumi tagraksofuspa kancerogēno vai genotoksisko īpašību novērtēšanai nav veikti. Tagraksofusps ir rekombinants proteīns, tāpēc nav gaidāms, ka tas tieši mijiedarbosies ar DNS.

Lietojot cilvēkam līdzvērtīgas devas, kas 1,6 vai vairāk reižu lielākas par ieteicamo devu, pamatojoties uz ķermeņa virsmas laukumu, garastes makakiem tika novērota smaga nieru tubulāro šūnu deģenerācija/nekroze. Lietojot cilvēkam līdzvērtīgas devas, kas vienādas ar ieteicamo devu, garastes makakiem tika novērota smadzeņu asinsvadu pinuma (*plexus chorioideus*) deģenerācija/nekroze. Šīs atrades parasti pamanīja pēc 5 dienām, katru dienu ievadot zāles. Šīs atrades atgriezeniskums, lietojot mazākas devas, nav izvērtēts, taču atrade bija atgriezeniska un progresīvi kļuva mazāk smaga, lietojot cilvēkam līdzvērtīgas devas, kas par 1,6 reizēm pārsniedza ieteicamo devu, 3 nedēļas pēc zāļu

lietošanas pārtraukšanas. Tiek uzskatīts, ka šīs atrades nierēs un asinsvadu pinumā (*plexus chorioideus*), visticamāk, ir atbilstošas klīniskajai situācijai.

Fertilitātes pētījumi ar tagraksofusu nav veikti. Riska novērtējums, pamatojoties uz publicēto literatūru, liecina, ka eksogēnai IL3 iedarbībai vai IL3 signālu blokādei var būt embriotoksiska ietekme uz augļa asinsradi un embrija un augļa attīstību. Difterijas toksīna iedarbības ietekme uz placentas, kā arī embrija un augļa attīstību nav zināma.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Trometamols
Nātrija hlorīds
Sorbīts (E420)
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot 6.6. apakšpunktā minētās.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons

3 gadi.

Pēc atvēršanas

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles pēc atvēršanas jāatšķaida un jāievada infūzijas veidā nekavējoties.

Pēc infūziju šķīduma sagatavošanas

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā pierādīta 4 stundas, uzglabājot 25 °C temperatūrā.

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties. Ja tās neizlieto nekavējoties, par kopējo uzglabāšanas laiku un apstākļiem līdz lietošanai atbild lietotājs.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt un transportēt (-20 °C ±5 °C) temperatūrā.

Pēc atkausēšanas atkārtoti nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

I tipa plus stikla flakons ar gumijas aizbāzni un noraujamu alumīnija/plastmasas vāciņu, kas satur 1 ml koncentrāta.

Iepakojumā ir 1 flakons.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Vispārējie piesardzības pasākumi

Jāievēro pareizas rīkošanās procedūras, tajā skaitā attiecībā uz individuālo aizsardzības līdzekļu (piemēram, cimdu) lietošanu un pretvēža zāļu likvidēšanu.

Šķīdums infūzijām jāgatavo veselības aprūpes speciālistam, rīkošanās ar šīm zālēm laikā izmantojot pareizu aseptisku metodi.

Sagatavošana un ievadīšana

Sagatavošanās infūzijai

Pirms ELZONRIS atkausēšanas nodrošiniet, ka ir pieejami tālāk norādītie komponenti, kas nepieciešami devas sagatavošanai un ievadīšanai:

- viens infūzijas šļirces sūknis;
- viens tukšs, sterils 10 ml flakons;
- nātrijs hlorīds 9 mg/ml (0,9%) šķīdums injekcijām;
- trīs sterilas 10 ml šļirces;
- viena sterila 1 ml šļirce;
- viens minibifūzijas Y veida savienotājs;
- mikrourbja caurulīte;
- viens 0,2 µm sistēmā iebūvēts poliētersulfona filtrs ar vāju proteīnu saistīšanās spēju.

Lietojiet tikai tad, ja šķīdums ir dzidrs un bezkrāsains vai ar dažām baltām vai caurspīdīgām daļiņām. Ļaujiet flakoniem līdz 1 stundai atkust ārējā iepakojumā 25 °C vai zemākā temperatūrā. Pēc atkausēšanas flakonu atkārtoti nesasaldēt.

Devas lieluma noteikšana

Aprēķins, lai noteiktu kopējo ievadāmo ELZONRIS devu (ml) (skatīt 4.2. apakšpunktu):

$$\frac{\text{ELZONRIS deva } (\mu\text{g/kg}) \times \text{pacienta ķermeņa masa (kg)}}{\text{Atšķaidītā koncentrācija flakonā (100 } \mu\text{g/ml)}} = \text{Kopējā ievadāmā deva (ml)}$$

Galīgās ELZONRIS devas sagatavošanai ir jāveic 2 darbību process:

1. darbība. Sagatavojiet 10 ml ELZONRIS 100 µg/ml

- Izmantojot sterilu 10 ml šļirci, pārnesiet 9 ml nātrijs hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām uz tukšu, sterilu 10 ml flakonu.
- Viegli sakratiet ELZONRIS flakonu, lai sajauktu saturu, noņemiet vāciņu un, izmantojot sterilu 1 ml šļirci, izvelciet 1 ml atkausētā ELZONRIS no zāļu flakona.
- Pārnesiet 1 ml ELZONRIS 10 ml flakonā, kas satur 9 ml nātrijs hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām. Uzmanīgi vismaz 3 reizes apgrieziet flakonu, lai sajauktu saturu. Nekratiet enerģiski.
- Pēc atšķaidīšanas galīgā ELZONRIS koncentrācija ir 100 µg/ml.

2. darbība. Sagatavojiet ELZONRIS infūzijas komplektu.

- Aprēķiniet nepieciešamo atšķaidītā ELZONRIS (100 µg/ml) tilpumu atbilstoši pacienta ķermeņa masai.
- Ievelciet nepieciešamo daudzumu jaunajā šļircē. Ja aprēķinātajai pacienta devai ir nepieciešams vairāk nekā 10 ml atšķaidītā ELZONRIS (100 µg/ml), atkārtojiet 1. darbību ar otro ELZONRIS flakonu. Marķējiet ELZONRIS šļirci.
- Sagatavojiet atsevišķu šļirci ar vismaz 3 ml nātrijs hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām, lai to varētu izmantot ievadīšanas komplekta skalošanai pēc ELZONRIS devas ievadīšanas.
- Marķējiet nātrijs hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām skalošanas šļirci.
- Pievienojiet nātrijs hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām skalošanas šļirci vienam Y veida savienotāja atzaram un pārliedzinieties, ka skava ir noslēgta.
- Pievienojiet zāļu šļirci otram Y veida savienotāja atzaram un pārliedzinieties, ka skava ir noslēgta.
- Pievienojiet Y veida savienotāja galu mikrourbja caurulītei.

- Noņemiet vāciņu no 0,2 µm filtra padeves puses un piestipriniet to mikrourbja caurulītes galam.
- Noņemiet skavu no Y veida savienotāja atzara, kas pievienots nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām skalošanas šļircei. Uzpildiet Y veida savienotāju līdz krustošanās punktam (neuzpildiet visu infūzijas komplektu ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām). Noņemiet skavu no Y veida savienotāja sistēmas uz nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām skalošanas atzara.
- Noņemiet vāciņu no 0,2 µm filtra gala un atlieciet malā. Noņemiet skavu no Y veida savienotāja atzara, kas pievienots zāļu šļircei, un uzpildiet visu infūzijas komplektu, tajā skaitā filtru. Uzlieciet vāciņu atpakaļ uz filtra un atkārtoti uzlieciet skavu uz Y veida savienotāja sistēmas zāļu pusē. Tagad infūzijas komplekts ir gatavs devas ievadīšanai.

Atšķaidītais šķīdums jālieto uzreiz pēc sagatavošanas.

Ievadīšana

1. Izveidojiet piekļuvi vēnai un uzturiet to, izmantojot sterilu nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām.
2. Ievadiet sagatavoto ELZONRIS devu 15 minūšu laikā infūzijas veidā, izmantojot infūzijas šļirces sūkni. Kopējais infūzijas laiks tiks kontrolēts, izmantojot infūzijas šļirces sūkni, lai 15 minūšu laikā ievadītu visu devu un skalotu ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām.
3. Ievietojiet ELZONRIS šļirci infūzijas šļirces sūknī, atveriet skavu Y veida savienotāja ELZONRIS pusē un ievadiet sagatavoto ELZONRIS devu.
4. Kad ELZONRIS šļirce ir iztukšota, izņemiet to no sūkņa un ievietojiet nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām skalošanas šļirci infūzijas šļirces sūknī.
5. Atveriet skavu Y veida savienotāja nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām skalošanas pusē un atsāciet infūziju caur infūzijas šļirces sūknī iepriekš norādītajā ātrumā, lai no infūzijas sistēmas ātri ievadītu atlikušo ELZONRIS un pabeigtu ievadīšanu.

Iznīcināšana

ELZONRIS ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Stemline Therapeutics B.V.
Basisweg 10,
1043 AP Amsterdam
Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1504/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2021. gada 07. janvāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS „IZŅĒMUMA KĀRTĀ”**

A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās(-o) vielas(-u) ražotāja(-u) nosaukums un adrese

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies U.S.A., Inc
6051 George Watts Hill Drive
Research Triangle Park
NC 27709
ASV

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Stemline Therapeutics B.V.
Basisweg 10,
1043 AP Amsterdam
Nīderlande

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

• Papildu riska mazināšanas pasākumi

Pirms ELZONRIS izlaišanas katrā dalībvalstī reģistrācijas apliecības īpašniekam ar valsts kompetento iestādi jāvienojas par izglītības programmas saturu un formātu, tajā skaitā saziņas līdzekļiem, izplatīšanas kārtību, un jebkuriem citiem programmas aspektiem.

Izglītības programmas mērķis ir veicināt veselības aprūpes speciālistu izpratni par agrīnām specifisku nevēlamo blakusparādību, kas saistītas ar kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindromu, pazīmēm un simptomiem.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina, ka visiem katras dalībvalsts, kuras tirgū ir pieejamas ELZONRIS, veselības aprūpes speciālistiem, kuri, kā gaidāms, lieto ELZONRIS, tiek izsniegts tālāk aprakstītais izglītojošu materiālu komplekts:

- norādījumi veselības aprūpes speciālistiem;
- Pacienta brīdinājumu kartīte.
- **Norādījumi veselības aprūpes speciālistiem:**
 - kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroms, kas var rasties, lietojot ELZONRIS;
 - pirms ELZONRIS terapijas uzsākšanas pārbaudiet sirds funkciju un albumīna līmeni serumā;
 - ārstēšanas laikā kontrolējiet albumīna līmeni serumā, ķermeņa masas palielināšanos, tūskas parādīšanos vai pasliktināšanos un hipotensiju, ieskaitot hemodinamisko nestabilitāti;
 - informējiet pacientu par kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroma risku un to, kā atpazīt kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroma simptomus;
 - izsniedziet pacientiem pacienta brīdinājumu kartītes.
- **Pacienta brīdinājumu kartīte:**
 - norādīts, ka ārstēšana ar ELZONRIS var paaugstināt kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroma rašanās risku;
 - kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroma pazīmes vai simptomi;
 - pacientiem, kuriem radies kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroms vai ir aizdomas par tā rašanos, nekavējoties jāsazinās ar zāļu parakstītāju;
 - ELZONRIS parakstītāja kontaktinformācija.

E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS „IZŅĒMUMA KĀRTĀ”

Tā kā šī ir reģistrācija „izņēmuma kārtā” un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14. panta 8. punktu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāveic šādi pasākumi:

Apraksts	Izpildes termiņš
Lai ievāktu papildu datus par ELZONRIS drošumu un efektivitāti, reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz, pamatojoties uz reģistru, veiktā pētījuma rezultāti pacientiem ar blastisko plazmacitoīdo dendrītisko šūnu audzēju saskaņā ar apstiprināto protokolu	Ziņojumi jāiesniedz ikgadējā atkārtotā novērtējuma ietvaros

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ELZONRIS 1 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
tagraxofusp

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur 1 mg tagraksofuspā 1 ml koncentrāta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Trometamols, nātrijs hlorīds, sorbīts (E420), ūdens injekcijām. Sīkāku informāciju skatīt zāļu lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
1 mg/ml

1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai ievadīšanai pēc atšķaidīšanas.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt un transportēt sasaldētā stāvoklī.
Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Stemline Therapeutics B.V.
Basisweg 10,
1043 AP Amsterdam
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/20/1504/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS OBLIGĀTI JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ
IEPAKOJUMA**

FLAKONA ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

ELZONRIS 1 mg/ml sterils koncentrāts
tagraxofusp
IV pēc atšķaidīšanas

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1 mg/ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

ELZONRIS 1 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai tagraxofusp

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai medmāsi.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir ELZONRIS un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms ELZONRIS ievadīšanas
3. Kā tiek ievadītas ELZONRIS
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt ELZONRIS
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir ELZONRIS un kādam nolūkam tās lieto

ELZONRIS satur aktīvo vielu tagraksofusp. Tagraksofusp ir pretvēža zāles, kas veidotas no divām olbaltumvielām no dažādiem avotiem. Viena olbaltumviela var nogalināt vēža šūnas. Šo olbaltumvielu uz vēža šūnu nogādā otra olbaltumviela.

ELZONRIS lieto pieaugušo pacientu ar blastisko plazmacitoīdo dendrītisko šūnu audzēju ārstēšanai.

Blastisko plazmacitoīdo dendrītisko šūnu audzējs ir rets nenobriedušu kaula smadzeņu imūno šūnu, kuras sauc par plazmacitoīdajām dendrītiskajām šūnām audzējs. Tas var ietekmēt vairākus orgānus, tajā skaitā ādu, kaulu smadzenes un limfmezglus.

2. Kas Jums jāzina pirms ELZONRIS ievadīšanas

Nelietojiet ELZONRIS šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret tagraksofusp vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms ELZONRIS lietošanas un ārstēšanas laikā konsultējieties ar ārstu, ja:

- Jums pēc ārstēšanas uzsākšanas pēkšņi palielinās ķermeņa masa, parādās vai pasliktinās sejas, locekļu vai locītavu pietūkums (tūska) vai reibonis (zema asinsspiediena simptoms). Tās var būt dzīvībai bīstama stāvokļa, ko sauc par kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindromu, pazīmes. Sīkāka informācija ir pieejama 4. punkta sadaļā „Kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroms“;
- Jums elpošanas laikā ir svīljoša skaņa (sēkšana) vai apgrūtināta elpošana, nātrene/izsitumi, nieze vai pietūkums (alerģiskas reakcijas pazīmes);
- Jums ir teikts, ka Jūsu asinīs ir zems trombocītu līmenis (trombocitopēnija);
- Jums ir teikts, ka Jūsu asinīs ir mazs balto asins šūnu, kuras sauc par neitrofiliem leukocītiem, daudzums (neitropēnija);

- Jums ir reibonis, samazināta urīna izdalīšanās, apjukums, vemšana, slikta dūša, pietūkums, elpas trūkums vai sirds ritma izmaiņas (audzēja līzes sindroma pazīmes);
- Jums ir patoloģiski aknu darbības pārbaužu rezultāti (nopietnu aknu bojājumu iespējamā pazīme);
- Jums ir iedzimta fruktozes nepanesība, kas ir reta ģenētiska slimība. Tas nozīmē, ka Jūsu organisms nespēj sašķelt pārtikā un dzērienos esošo cukuru;
- Jums ir nieru vai aknu darbības traucējumi;
- Jums parādās galvassāpes, apjukums, miegainība vai runas, redzes vai atmiņas traucējumi;
- Jums ir teikts, ka Jums ir vēzis centrālajā nervu sistēmā (CNS). Jums var parakstīt citas zāles tā ārstēšanai.

Ārsts Jūs kontrolēs un nozīmēs regulāras asins analīzes, lai pārlicinātos, ka varat droši lietot šīs zāles. Ja Jums ir jebkādi traucējumi, Jūsu ārstēšanu var īslaicīgi pārtraukt un atsākt, kad jutīsieties labāk.

Bērni un pusaudži

ELZONRIS lietošana nav ieteicama personām līdz 18 gadu vecumam. Tas ir tādēļ, ka ir pieejama ierobežota informācija par to, cik labi tās darbojas šajā vecuma grupā.

Citas zāles un ELZONRIS

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Jūs nedrīkstat lietot šīs zāles, ja Jums ir grūtniecība, ja vien Jūs un Jūsu ārsts neizlemjat, ka ieguvums Jums atsver iespējamus riskus nedzimušajam bērnam.

Ārstēšanas ar ELZONRIS laikā un vismaz 1 nedēļu pēc pēdējās devas Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti. Nav zināms, vai ELZONRIS nokļūst mātes pienā.

Ja Jūs esat sieviete, kurai var iestāties grūtniecība, aptuveni nedēļu pirms ārstēšanas ar ELZONRIS uzsākšanas Jums tiks veikts grūtniecības tests.

Vismaz 1 nedēļu pēc ELZONRIS pēdējās devas Jums jāturpina lietot kontracepcijas līdzeklis. Konsultējieties ar ārstu par Jums labāko kontracepcijas metodi, kā arī pirms kontracepcijas līdzekļa lietošanas pārtraukšanas.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Maz ticams, ka tagraksofusps ietekmēs spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

ELZONRIS satur sorbītu (E420) un nātriju

Sorbīts ir fruktozes avots. Ja Jums ir reta ģenētiska slimība — iedzimta fruktozes nepanesība —, Jūs nedrīkstat lietot šīs zāles. Pacientu ar iedzimtu fruktozes nepanesību organisms nevar sadalīt fruktozi, kas var izraisīt nopietnas blakusparādības.

Pirms šo zāļu saņemšanas Jums ir jāpastāsta ārstam, ja Jums ir iedzimta fruktozes nepanesība vai ja Jūs vairs nevarat uzņemt saldu pārtiku vai dzērienus, jo Jums ir slikta dūša, vemšana vai nepatīkamas blakusparādības, piemēram, vēdera uzpūšanās, spazmas kuņģī vai caureja.

Zāles satur mazāk kā 1 mmol nātrija (23 mg) katrā ml, – būtībā tās ir „nātriju nesaturošas“.

3. Kā tiek ievadītas ELZONRIS

ELZONRIS Jums ievadīs slimnīcā vai klīnikā ārsta uzraudzībā.

Aptuveni stundu pirms ārstēšanas sākuma Jums tiks iedotas zāles, kas palīdzēs novērst alergisku reakciju, tajā skaitā antihistamīna līdzekļi, kortikosteroīds un paracetamols.

Jums ievadītā ELZONRIS daudzums būs atkarīgs no Jūsu ķermeņa masas, un to aprēķinās ārsts. Ieteicamā dienas deva ir 12 mikrogrami uz kilogramu Jūsu ķermeņa masas. Tās ievada, 15 minūtes iepilnot vēnā (intravenoza infūzija) vienu reizi dienā 21 dienas cikla pirmajās 5. dienās..

Pirmo ciklu Jūs saņemsiet slimnīcā. Ārstēšanas laikā un vismaz 24 stundas pēc pēdējās devas Jūs kontrolēs, vai neparādās jebkādas blakusparādības.

Parasti Jums būs vairāk nekā viens ārstēšanas cikls. Ārsts izlems, cik ārstēšanas ciklu Jūs saņemsiet.

Ja pirmajā ciklā nerodas traucējošas blakusparādības, nākamo ārstēšanas ciklu Jūs, iespējams, saņemsiet klīnikā. Ārstēšanas laikā Jūs kontrolēs.

Ja esat izlaidis ELZONRIS devu

Ir ļoti svarīgi, lai Jūs regulāri ierastos, lai saņemtu ELZONRIS. Ja izlaižat apmeklējumu, jautājiet ārstam par iepiņānoto nākamās devas ievadīšanu.

Ja pārtraucat lietot ELZONRIS

Nepārtrauciet ārstēšanu ar ELZONRIS, pirms neesat konsultējies ar ārstu. Ārstēšanas pārtraukšana var pasliktināt Jūsu stāvokli.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas blakusparādības

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir tālāk norādītās blakusparādības, jo Jums var būt nepieciešama steidzama medicīniskā palīdzība:

- ja Jums ir viena no vai vairākas tālāk norādītās blakusparādības: ķermeņa masas palielināšanās, pietūkums vai piepampums, kas var būt saistīti ar retāku urinēšanu, apgrūtinātu elpošanu, vēdera daļas pietūkums un pilnuma sajūtu, kā arī vispārēja noguruma sajūta. Kopumā šie simptomi attīstās ātri. Tie var būt stāvokļa, ko sauc par „kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindromu“, simptomi, kas izraisa asins noplūdi no mazajiem asinsvadiem Jūsu organismā un kura gadījumā nepieciešama steidzama medicīniskā palīdzība.

Citas blakusparādības

Pastāstiet ārstam, ja pamanāt jebkādu no tālāk minētajām blakusparādībām.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- patoloģiski asins analīžu rezultāti (samazināts trombocītu skaits [trombocitopēnija]; samazināts sarkano asins šūnu skaits [anēmija]; pazemināts albumīna līmenis asinīs [hipoalbuminēmija]);
- pazemināts asinsspiediens (hipotensija);
- slikta dūša un vemšana;
- drudzis (pireksija);
- drebuļi;
- nogurums (nespēks);
- locekļu un/vai locītavu pietūkums (perifēra tūska);
- patoloģiski aknu darbības pārbaūžu rezultāti (paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis; paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis);
- ķermeņa masas palielināšanās.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- ādas infekcija (celulīts);
- samazināts balto asins šūnu skaits ar vai bez drudzā (neitropēnija, leikopēnija, limfopēnija, febrila neitropēnija);
- komplikācijas, kuras izraisa vēža šūnu sabrukums (audzēja līzes sindroms);
- reakcija uz ārstēšanu [tajā skaitā drudzis, slikta dūša, galvassāpes, izsitumi, ātra sirdsdarbība] (citokīnu atbrīvošanās sindroms);
- patoloģiski asins analīžu rezultāti [palielināts balto asins šūnu skaits (leikocitoze), paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs (hiperurikēmija); pazemināts kalcija līmenis asinīs (hipokalcēmija); pazemināts magnija līmenis asinīs (hipomagnēmija); pazemināts nātrija līmenis asinīs (hiponatrēmija); pazemināts kālija līmenis asinīs (hipokaliēmija); paaugstināts kālija līmenis asinīs (hiperkaliēmija); paaugstināts fosfātu līmenis asinīs (hiperfosfatēmija); paaugstināts žults pigmenta līmenis asinīs (hiperbilirubinēmija); paaugstināts cukura līmenis asinīs (hiperglikēmija); palielināts asins recēšanas laiks (pagarināts aktivētā parciālā tromboplastīna laiks, paaugstināts starptautiskais standartizētais koeficients – INR)];
- samazināta ēstgriba;
- apjukums;
- ģībšana (sinkope);
- galvassāpes;
- reibonis;
- neskaidra redze;
- šķidrums uzkrāšanās ap sirdi (izsvīdums perikardā);
- patoloģiski ātra sirdsdarbība (tahikardija, sinusa tahikardija);
- pietūkums;
- samazināts skābekļa daudzums organismā (hipoksija);
- šķidrums plaušās (plaušu tūska);
- šķidrums uzkrāšanās ap plaušām, kas var izraisīt elpas trūkumu (izsvīdums pleirā);
- apgrūtināta elpošana (aizdusa);
- deguna asiņošana;
- klepus;
- apgrūtināta rīšana (disfāģija);
- caureja;
- aizcietējums;
- sausamute vai pietūkusi vai jēla mute (stomatīts);
- gremošanas traucējumi (dispepsija);
- ādas nieze (nieze);
- izsitumi uz ādas;
- pārmērīga svīšana (hiperhidroze);
- ļoti mazi sārti, sarkani vai brūni plankumi uz ādas (petēhijas);
- plecu, kakla, plaukstu, kāju un/vai roku (ekstremitāšu sāpes), krūšu, muguras, locītavu (artralģija), muskuļu (mialģija) vai kaulu sāpes;
- muskuļu vājums;
- nierēs pēkšņi pārtrauc darboties (akūts nieru bojājums), un/vai patoloģiski nieru darbības pārbaužu rezultāti (paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs);
- gripai līdzīgi simptomi, piemēram, sāpes, drudzis un trīcēšana;
- sāpes krūtīs;
- slikta vispārējā pašsajūta (savārgums);
- patoloģisks sirds ritms (pagarināts QT intervāls elektrokardiogrammā);
- paaugstināts enzīmu līmenis asinīs, uz ko norāda asins analīzes (laktātdehidrogenāze, sārmainā fosfatāze un kreatīna fosfokināze);
- pietūkums, trīsas, krampju lēkmes, apgrūtināta elpošana, zems asinsspiediens, ātra sirdsdarbība, pēkšņs sejas, mēles pietūkums vai apgrūtināta rīšana infūzijas laikā vai pēc infūzijas pirmajā ārstēšanas dienā (ar infūziju saistītas reakcijas);
- asinsizplūdumi (kontūzijas).

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- plaušu infekcija (pneimonija);

- urīnceļu infekcija;
- smaganu slimība (gingivīts), tajā skaitā smaganu asiņošana;
- novirzes asins analīžu rezultātos [pazemināts fosfātu līmenis asinīs (hipofosfatēmija), paaugstināts pienskābes daudzums asinsritē (laktātacidoze/acidoze), pazemināts asinsreces olbaltumvielu līmenis (pazemināts fibrinogēna līmenis asinīs)];
- neparastas garastāvokļa izmaiņas, tajā skaitā depresija un trauksme;
- miega traucējumi (bezmiegs);
- smadzeņu darbības traucējumi (encefalopātija/metaboliskā encefalopātija);
- insults;
- sejas muskuļu kustību zudums (sejas paralīze);
- pastāvīga slikta garša mutē (disgeizija);
- multiplās sklerozes pasliktināšanās (recidīvs);
- miegainība);
- tirpšana vai nejutīgums (parestēzija, perifēra sensora neiropātija);
- muskuļu vājums (perifēra motora neiropātija);
- asiņošana acs baltumā (asinsizplūdums konjunktīvā);
- acu apsārtums (acs hiperēmija);
- „mušinas” acī (stiklveida ķermeņa apduļķošanās);
- neregulāra sirdsdarbība, kas var izraisīt sirds apstāšanos (supraventrikulāras ekstrasistolē, kambaru fibrilācija, priekškambaru fibrilācija);
- lēna sirdsdarbība (bradikardija);
- sirdslēkme (miokarda infarkts);
- augsts asinsspiediens (hipertensija);
- plaušas nefunkcionē, kā nākas, izraisot elpas trūkumu (elpošanas mazspēja);
- trokšņaina elpošana (sēkšana);
- sāpes mutes dobumā vai rīklē (orofaringeālas sāpes);
- paātrināta elpošana (tahipnoja);
- vēdera uzpūšanās un vēdersāpes;
- pūšļu veidošanās uz mēles;
- asiņojošu pūšļu veidošanās uz mēles (hematoma mēlē);
- sejas, lūpu, locekļu vai locītavu pietūkums (angioedēma);
- roku plaukstu un/vai pēdu apakšu apsārtums, pietūkums un sāpes (palmāri plantāras eritrodizestēzijas sindroms);
- nātrene;
- matu izkrišana (alopēcija);
- sāpes ādā;
- ādas sausums, apsārtums, nieze un/vai jēlumi uz apakšstilbiem (stāzes dermatīts);
- auksti sviedri;
- sausa āda;
- sāpes locītavās, muskuļos un/vai kaulos, tajā skaitā astes kaulā (muskuļu-skeleta sāpes, kokcīdīnija);
- muskuļu spazmas;
- muskuļu sāpes, vājums, tumšs vai brūns urīns (rabdomiolīze);
- nieru mazspēja;
- apgrūtināta urinēšana;
- sāpes muguras lejasdaļā/vēderā un/vai sāpīga urinēšana (sāpes urīnceļos);
- bieža urinēšana dienā (polakiūrija);
- novirzes urīna analīžu rezultātos [palielināts olbaltumvielu daudzums (proteinūrija)];
- nespēja panest šo zāļu blakusparādības (zāļu nepanesība);
- zema ķermeņa temperatūra (hipotermija);
- drudzis vai zema ķermeņa temperatūra, paātrināts sirds ritms, paātrināta elpošana (sistēmiskas iekaisuma reakcijas sindroms);
- asinsreces laika palielināšanās (uzrādās asins analīzēs);
- pozitīvs bakterioloģiskās analīzes rezultāts;
- ķermeņa masas samazināšanās.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt ELZONRIS

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz flakona un kastītes pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Neatvērts flakons: uzglabāt un transportēt sasaldētas (-20 °C ±5 °C).

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Atšķaidīts šķīdums: izlietot nekavējoties vai uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C un izlietot 4 stundu laikā. Pēc atkausēšanas atkārtoti nesasaldēt.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Veselības aprūpes speciālists izmetīs zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko ELZONRIS satur

- Aktīvā viela ir tagraksofusps. Katrs flakons satur 1 mg tagraksofuspa 1 ml koncentrāta.
- Citas sastāvdaļas ir trometamols, nātrija hlorīds, sorbīts (E420) un ūdens injekcijām (skatīt 2. punkta sadaļu „ELZONRIS satur sorbītu (E420) un nātriju”).

ELZONRIS ārējais izskats un iepakojums

ELZONRIS koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts) ir dzidrs, bezkrāsains šķidrums. Var saturēt dažas baltas vai caurspīdīgas daļiņas.

Vienā iepakojumā ir 1 stikla flakons.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Stemline Therapeutics B.V.
Basisweg 10,
1043 AP Amsterdam
Nīderlande

Ražotājs

Stemline Therapeutics B.V.
Basisweg 10,
1043 AP Amsterdam
Nīderlande

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien; България;
Česká republika; Danmark; Eesti;
Ελλάδα; Hrvatska; Ireland; Ísland;
Κύπρος; Latvija; Lietuva;
Luxembourg/Luxemburg;

Italia
Menarini Stemline Italia S.r.l.
Tel: +39 800776814
EUmedinfo@menarinistemline.com

**Magyarország; Malta; Nederland;
Norge; Polska; Portugal; România;
Slovenija; Slovenská republika;
Suomi/Finland; Sverige**
Stemline Therapeutics B.V.
Tel: +44 (0)800 047 8675
EUmedinfo@menarinistemline.com

Deutschland
Stemline Therapeutics B.V.
Tel: +49 (0)800 0008974
EUmedinfo@menarinistemline.com

España
Laboratorios Menarini, S.A.
Tel: +34919490327
EUmedinfo@menarinistemline.com

France
Stemline Therapeutics B.V.
Tél: +33 (0)800 991014
EUmedinfo@menarinistemline.com

Österreich
Stemline Therapeutics B.V.
Tel: +43 (0)800 297 649
EUmedinfo@menarinistemline.com

United Kingdom (Northern Ireland)
Stemline Therapeutics B.V.
Tel: +44 (0)800 047 8675
EUmedinfo@menarinistemline.com

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Šīs zāles ir reģistrētas „izņēmuma kārtā”. Tas nozīmē, ka sakarā ar šīs slimības retumu nav bijis iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra ik gadu pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

Šī lietošanas instrukcija ir pieejama visās ES/EEZ valodās Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Vispārējie piesardzības pasākumi

Jāievēro pareizas rīkošanās procedūras, tajā skaitā attiecībā uz individuālo aizsardzības līdzekļu (piemēram, cimdu) lietošanu un pretvēža zāļu likvidēšanu.

Šķīdums infūzijām jā sagatavo veselības aprūpes speciālistam, rīkošanās ar šīm zālēm laikā izmantojot pareizu aseptisku metodi.

Sagatavošana un ievadīšana

Sagatavošanās infūzijai

Pirms ELZONRIS atkausēšanas nodrošiniet, ka ir pieejami tālāk norādītie komponenti, kas nepieciešami devas sagatavošanai un ievadīšanai:

- viens infūzijas šļirces sūknis;
- viens tukšs, sterils 10 ml flakons;

- nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdums injekcijām;
- trīs sterilas 10 ml šļirces;
- viena sterila 1 ml šļirce;
- viens minibifūzijas Y veida savienotājs;
- mikrourbja caurulīte;
- viens 0,2 μm sistēmā iebūvēts poliētersulfona filtrs ar vāju proteīnu saistīšanās spēju.

Lietojiet tikai tad, ja šķīdums ir dzidrs un bezkrāsains vai ar dažām baltām vai caurspīdīgām daļiņām. Ļaujiet flakoniem līdz 1 stundai atkust ārējā iepakojumā 25 °C vai zemākā temperatūrā. Pēc atkausēšanas flakonu atkārtoti nesasaldēt.

Devas lieluma noteikšana

Aprēķins, lai noteiktu kopējo ievadāmo ELZONRIS devu (ml) (skatīt 4.2. apakšpunktu):

$$\frac{\text{ELZONRIS deva (m}\mu\text{/kg)} \times \text{pacienta ķermeņa masa (kg)}}{\text{Atšķaidītā koncentrācija flakonā (100 }\mu\text{g/ml)}} = \text{Kopējā ievadāmā deva (ml)}$$

Galīgās ELZONRIS devas sagatavošanai ir jāveic 2 darbību process:

1. darbība. Sagatavojiet 10 ml ELZONRIS 100 μg/ml

- Izmantojot sterilu 10 ml šļirci, pārnesiet 9 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām uz tukšu, sterilu 10 ml flakonu.
- Viegli sakratiet ELZONRIS flakonu, lai sajauktu saturu, noņemiet vāciņu un, izmantojot sterilu 1 ml šļirci, izvelciet 1 ml atkausētā ELZONRIS no zāļu flakona.
- Pārnesiet 1 ml ELZONRIS 10 ml flakonā, kas satur 9 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām. Uzmanīgi vismaz 3 reizes apgrieziet flakonu, lai sajauktu saturu. Nekratiet enerģiski.
- Pēc atšķaidīšanas galīgā ELZONRIS koncentrācija ir 100 μg/ml.

2. darbība. Sagatavojiet ELZONRIS infūzijas komplektu.

- Aprēķiniet nepieciešamo atšķaidītā ELZONRIS (100 μg/ml) tilpumu atbilstoši pacienta ķermeņa masai.
- Ievelciet nepieciešamo daudzumu jaunajā šļircē. Ja aprēķinātajai pacienta devai ir nepieciešams vairāk nekā 10 ml atšķaidītā ELZONRIS (100 μg/ml), atkārtojiet 1. darbību ar otro ELZONRIS flakonu. Marķējiet ELZONRIS šļirci.
- Sagatavojiet atsevišķu šļirci ar vismaz 3 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām, lai to varētu izmantot ievadīšanas komplekta skalošanai pēc ELZONRIS devas ievadīšanas.
- Marķējiet nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām skalošanas šļirci.
- Pievienojiet nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām skalošanas šļirci vienam Y veida savienotāja atzaram un pārliedcinieties, ka skava ir noslēgta.
- Pievienojiet zāļu šļirci otram Y veida savienotāja atzaram un pārliedcinieties, ka skava ir noslēgta.
- Pievienojiet Y veida savienotāja galu mikrourbja caurulītei.
- Noņemiet vāciņu no 0,2 μm filtra padeves puses un piestipriniet to pie mikrourbja caurulītes galam.
- Noņemiet skavu no Y veida savienotāja atzara, kas pievienots nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām skalošanas šļircei. Uzpildiet Y veida savienotāju līdz krustošanās punktam (neuzpildiet visu infūzijas komplektu ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām). Noņemiet skavu no Y veida savienotāja sistēmas uz nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām skalošanas atzara.
- Noņemiet vāciņu no 0,2 μm filtra gala un atlieciet malā. Noņemiet skavu no Y veida savienotāja atzara, kas pievienots zāļu šļircei, un uzpildiet visu infūzijas komplektu, tajā skaitā filtru. Uzlieciet vāciņu atpakaļ uz filtra un atkārtoti uzlieciet skavu uz Y veida savienotāja sistēmas zāļu pusē. Tagad infūzijas komplekts ir gatavs devas ievadīšanai.

Atšķaidītais šķīdums jālieto uzreiz pēc sagatavošanas.

Ievadīšana

1. Izveidojiet piekļuvi vēnai un uzturiet to, izmantojot sterilu nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām.
2. Ievadiet sagatavoto ELZONRIS devu 15 minūšu laikā infūzijas veidā, izmantojot infūzijas šļirces sūkni. Kopējais infūzijas laiks tiks kontrolēts, izmantojot infūzijas šļirces sūkni, lai 15 minūšu laikā ievadītu visu devu un skalotu ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām.
3. Ievietojiet ELZONRIS šļirci infūzijas šļirces sūknī, atveriet skavu Y veida savienotāja ELZONRIS pusē un ievadiet sagatavoto ELZONRIS devu.
4. Kad ELZONRIS šļirce ir iztukšota, izņemiet to no sūkņa un ievietojiet nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām skalošanas šļirci infūzijas šļirces sūknī.
5. Atveriet skavu Y veida savienotāja nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām skalošanas pusē un atsāciet infūziju caur infūzijas šļirces sūknī iepriekš norādītajā ātrumā, lai no infūzijas sistēmas ātri ievadītu atlikušo ELZONRIS un pabeigtu ievadīšanu.